Hôpitaux Universitaires Genève

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Le cœur des femmes bat-il autrement? perspectives actuelles…

Prof. Antoinette Pechère-Bertschi
Centre d'hypertension
Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension, nutrition et de médecine de premier recours
Hôpitaux Universitaires de Genève

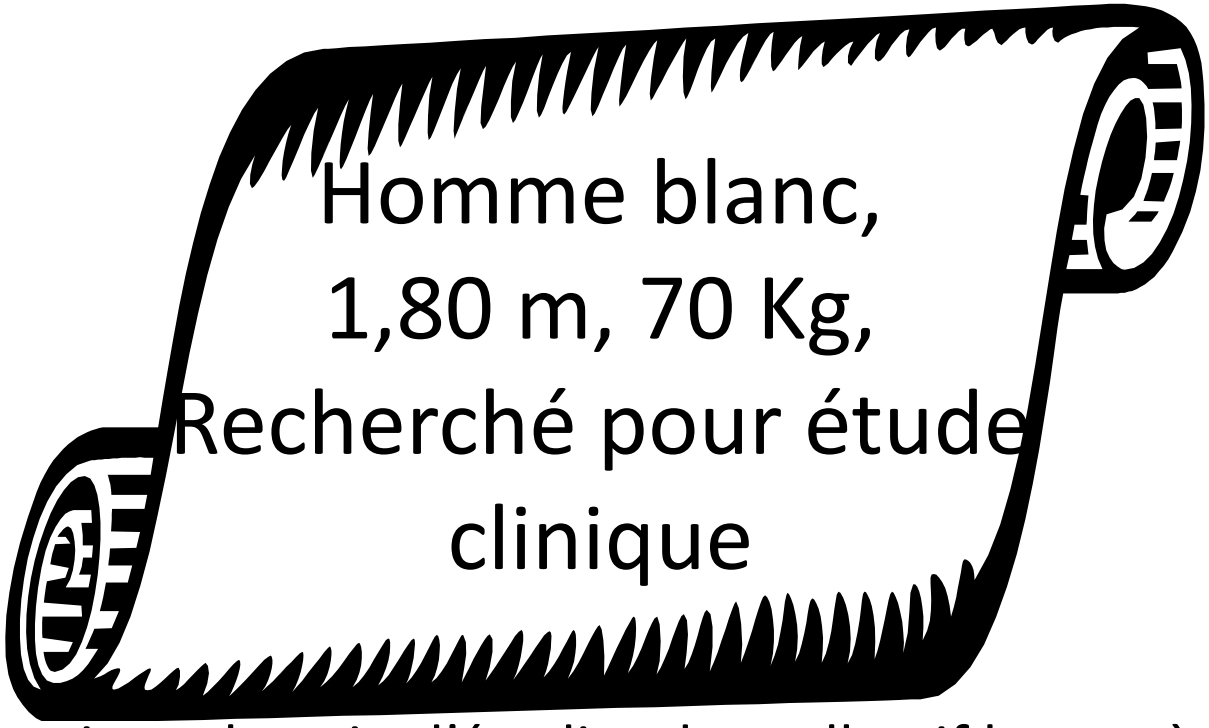
15.05.2017

Plan, objectifs d'apprentissage

- Etat des lieux, femmes dans la recherche biomédicale
- Mythes, croyances
- Différences dans
  - Prévention cardiovasculaire
  - Présentation clinique
  - FRCV
  - Prise en charge des maladies CV chez les femmes vs les hommes
- Les femmes médecins
  - recherche académique
  - en tant que médecins

WE HAVE STUDIES OF FRUIT FLIES, MICE, HAMSTERS, FROGS, MONKEYS AND MEN WITH THIS CONDITION – BUT MEDICAL RESEARCH USING WOMEN AS SUBJECTS JUST NEVER OCCURRED TO ANYBODY.
MD
NEA
ETTA HULME ©1991 FORT WORTH STAR-TELEGRAM

Prototype de la normalité



Cécité historique, besoin d'étudier des collectif homogènes, même les rat femelles ont été exclues de la recherche fondamentale

Un Coeur mal « Femmé... »

- Les femmes restent sous-représentées dans la recherche bio-médicale
  - groupe inhomogène
  - cycle menstruel, CO, ménopause, TRH, grossesse
  - toutes potentiellement enceintes (vieux concept paternaliste)
  - recherche médicale s'est focalisée sur les lieux communs des magazines féminins : seins et sexe

- Lorsque les femmes sont incluses, l'analyse selon le genre (sexe) n'est rapportée que dans 24% des études dans le domaine cardiovasculaire.

- Les données observées chez les sujets masculins sont extrapolées aux femmes

Healy B, JAMA 1991; 266:566

Le biais lié au genre « gender gap » dans la recherche clinique

- ☞Asymetry of knowledge in pathophysiology and negatively impacts the health of women
- Jusqu'à 2013, il n'y avait pas de recommandations ni normes spécifiques à la femme…
- Inconnues sur la sécurité d'emploi de certains médicaments
- Inconnues sur les mécanismes physiopathologiques propres à la femme
- ☞Asymétrie de connaissance dans la physiopathologie des maladies qui impacte négativement la santé des femmes.

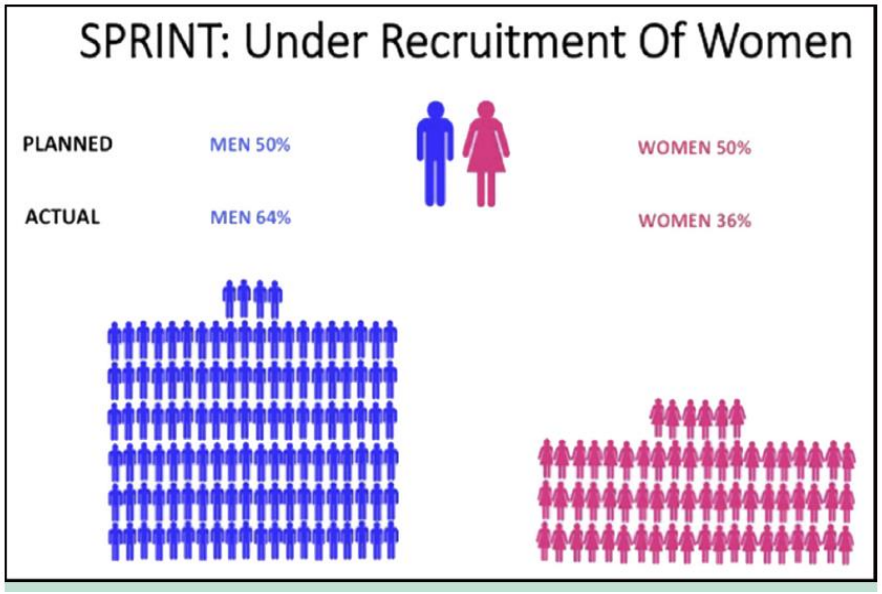
Healy , *JAMA* **1991**; 266:566
Gau *et al*, *New Engl J Med* **2000**:343:8 ***et*** 343:475

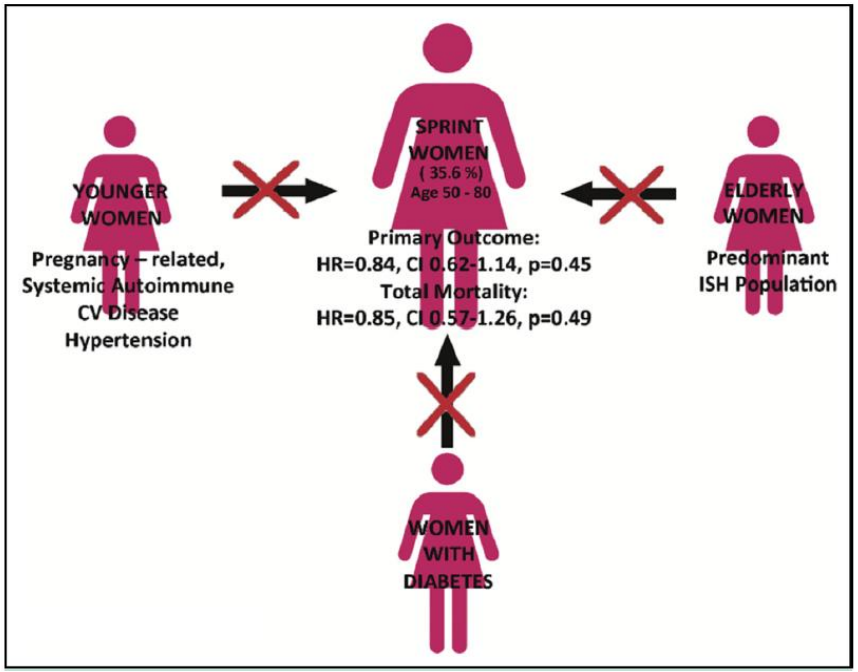
Exemples d'exclusion

- MRFIT : facteurs de risque cardiovasculaires et mortalité: 12.866 hommes
- *Physician Health Study* : aspirine sur les facteurs de risque cardiovasculaires: 22.000 hommes
- HAPPHY: mortalité CV: 6.569 hommes
- HHS: mortalité CV: 4.081 hommes
- Association entre le café et risque cardiovasculaire: 44.000 hommes
- AMIS: 11 % femmes; ISIS-II: 30 % femmes; TIMI-II: 14 % femmes; GISSI-2: 20 % femmes

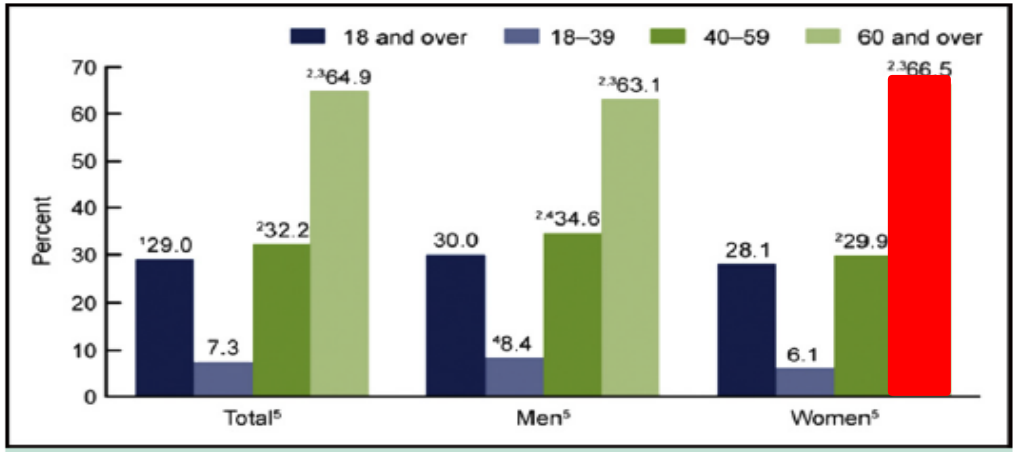
Clin Res Cardiol 2015;104:648–55.

SPRINT: «Cherchez la femme»





17 millions of american women were eligible for SPRINT study



The American Journal of Medicine (2016) 129, 1030-1036

SPRINT does not allow to conclude on the “small sub-group” of women !!!!

- “…*A potential limitation of SPRINT, is that it is not specifically powered to determine the value of intensive SBP reduction in women* “..GL AHA 2017 p.71
- So, we don’t know for half of the general population called the “sub-group of women” if American recommendations of intensive treatment are applicable.
- SPRINT study should have been continued in women , ethically speaking, for it has been interrupted for a reduced mortality rate *only in men*

The American Journal of Medicine (2016) 129, 1030-1036

Sex bias in research on mammals

- Despite well-established sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, and attempts to draw attention to sex-dependent drug effects:
- ☞ majority of rodent researchers continue to use males exclusively in their drug studies
- ☞ female rats are neglected in biomedical research
- *Review*: male bias was evident in 8 disciplines (prominent in neuroscience), with single-sex studies of male animals outnumbering those of females 6 to 1.

Cardiovascular Research 2017 113:711;
Neurosci Biobehav Rev. 2011, 35(3): 565

Des chiffres et des faits: mythe et réalité

À votre avis, quelle est la cause de décès la plus fréquente chez les femmes de 50 ans en Suisse?

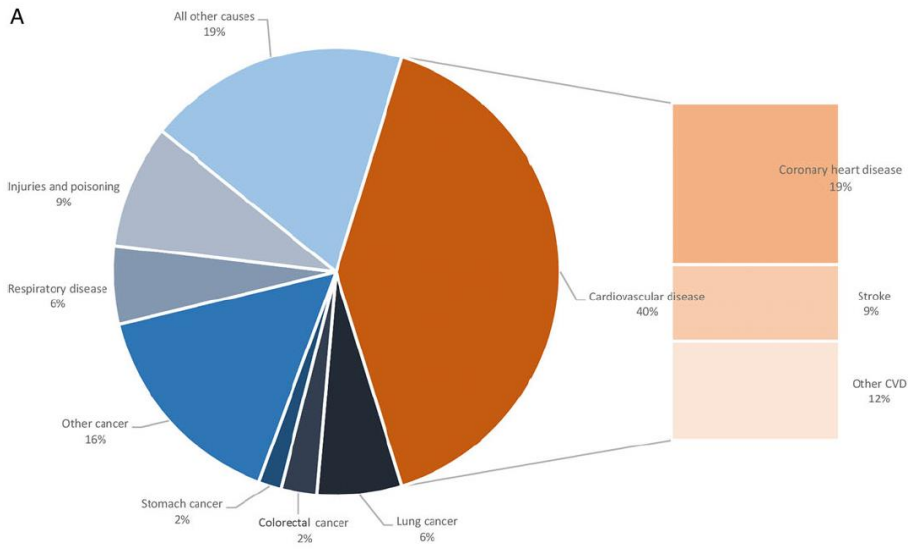
- 75%: répondent: le cancer
  16%: les maladies cardio-vasculaires

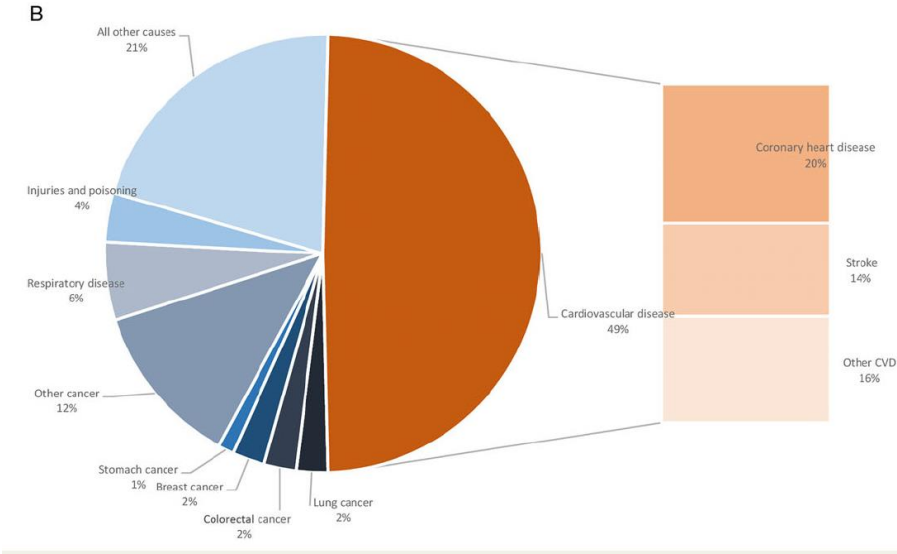
Quel est à votre avis le principal risque pour votre santé personnelle?

- 40% répondent: le cancer
  6%: les maladies cardio-vasculaires

L'infarctus du myocarde est la 1e cause de décès chez la femme

- Dans le monde (en Suisse aussi), en augmentation
  - 20% chez la femme (cancer du sein 2%)
  - 19% chez l'homme

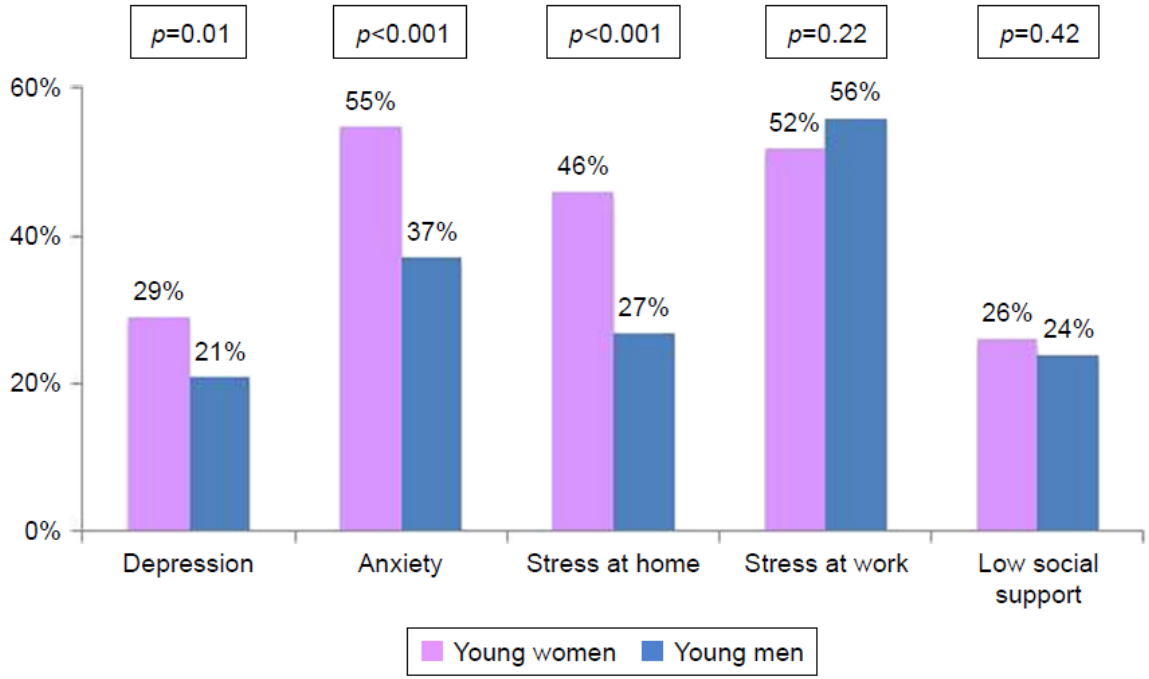




European Heart Journal (2015) 36, 2696–2705

FRCV plus nombreux et différents chez la femme

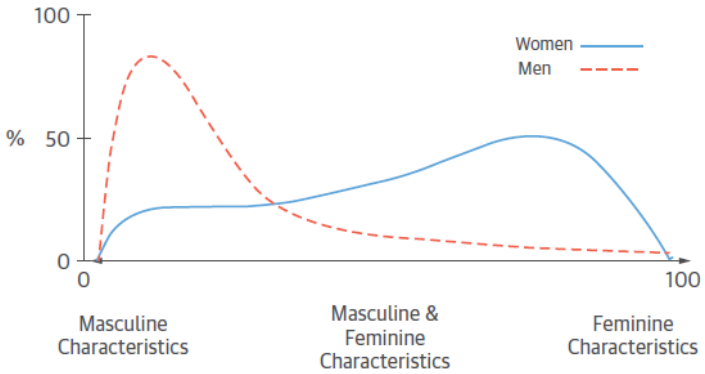
- Syndrome métabolique, diabésité
- Stress (double casquette, nb heures travail /semaine), anxiété, dépression (au moment du diagnostic; 48% vs 24% hommes)
- Qualité de vie inférieure
- Niveau éducation plus bas
- Revenus plus bas
- ↑ tour taille
- ↑ sodas, *fast food*,
- ↓ temps sommeil

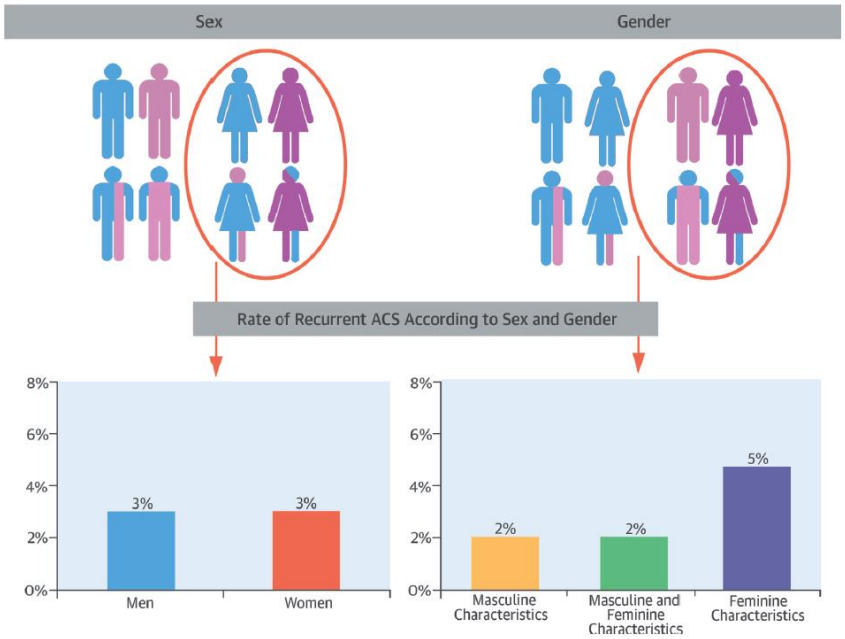


Bucholz EM et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6(7):610–622. Smolderen KG et al. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4):e001424. International Journal of Women's Health 2018:10 267–284

Sexe versus genre et prédiction des outcomes

- Sexe: définit les caractéristiques biologiques entre hommes et femmes
- Genre: reflète normes sociales et status socio culturel, (questionnaire)
- Rôles féminins associés à plus de récurrences de syndrome coronarien aigu et d'événements CV majeurs
  - Garde enfants
  - Traits personnalité genrés
  - Support social
  - Nb heures travail/semaine
  - Confiance à sa capacité gérer le stress





Pelletier R et al. J Am Coll Cardiol 2016;67:127–35

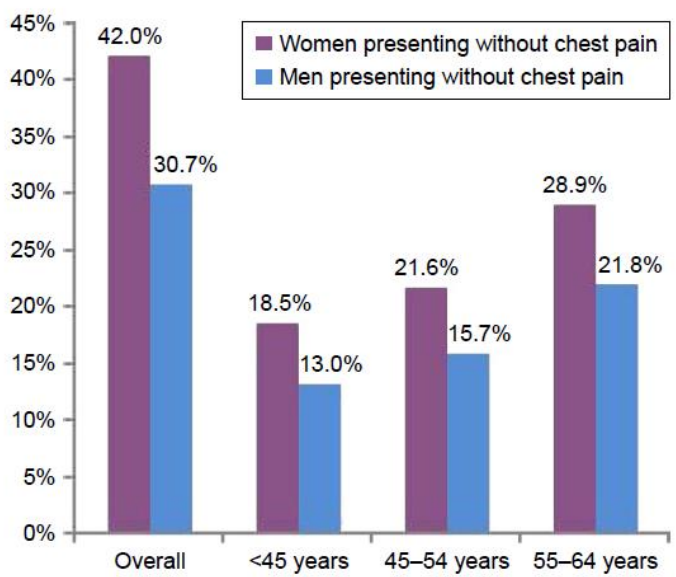
Le cœur des femmes bat autrement: présentation clinique du SCA

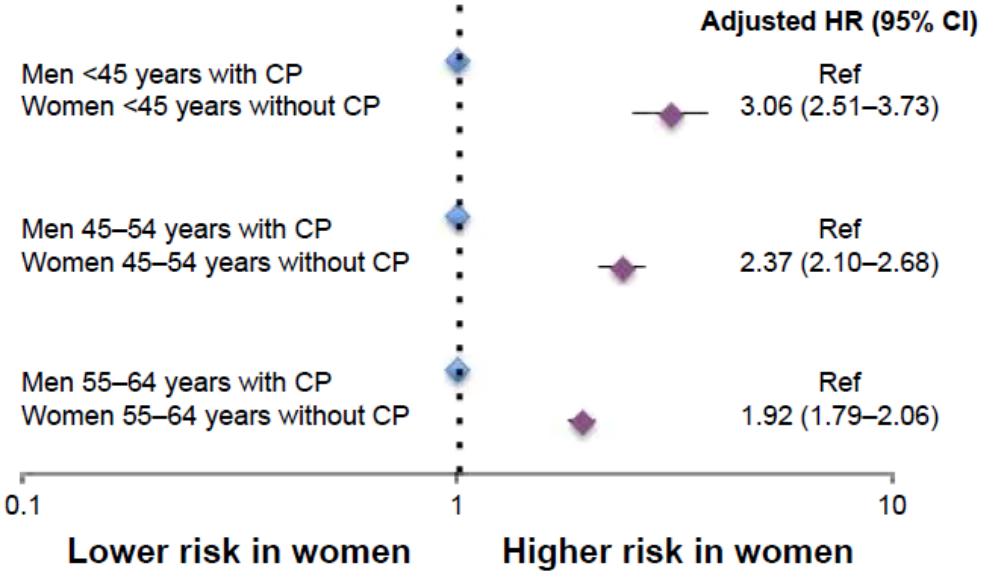
- 2/3 des femmes sont victimes d'un infarctus du myocarde *sans symptômes avant-coureurs.* 40% n'ont pas de DRS (jeunes)
- Données observationnelles : hommes et femmes: même taux de DRS avec des différences: intensité, durée (> 30 min), irradiation (plutôt le dos) et le choix des termes pour la décrire (écrasement, inconfort)
- Symptômes *atypiques* chez les femmes: troubles du sommeil, dyspnée, asthénie, vomissements
- Les femmes tardent à consulter (env 1 heure plus tard que les hommes): moins conscientes (awareness)
- Différences raciales: Noires, plus de douleurs épigastriques

Kaul P et al. Am Heart J. 2011;161:91–7.Tomey MI. Am Heart J. 2015;169: 86–93. Rubini Gimenez M et al. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):241

Différences liées au sexe, IM sans DRS, et risques associés

- Femmes sans DRS: ↑ mortalité, f (retard prise en charge, sous diagnostic, sous traitement)
- *Labeling* DRS atypique: ↓ pronostic



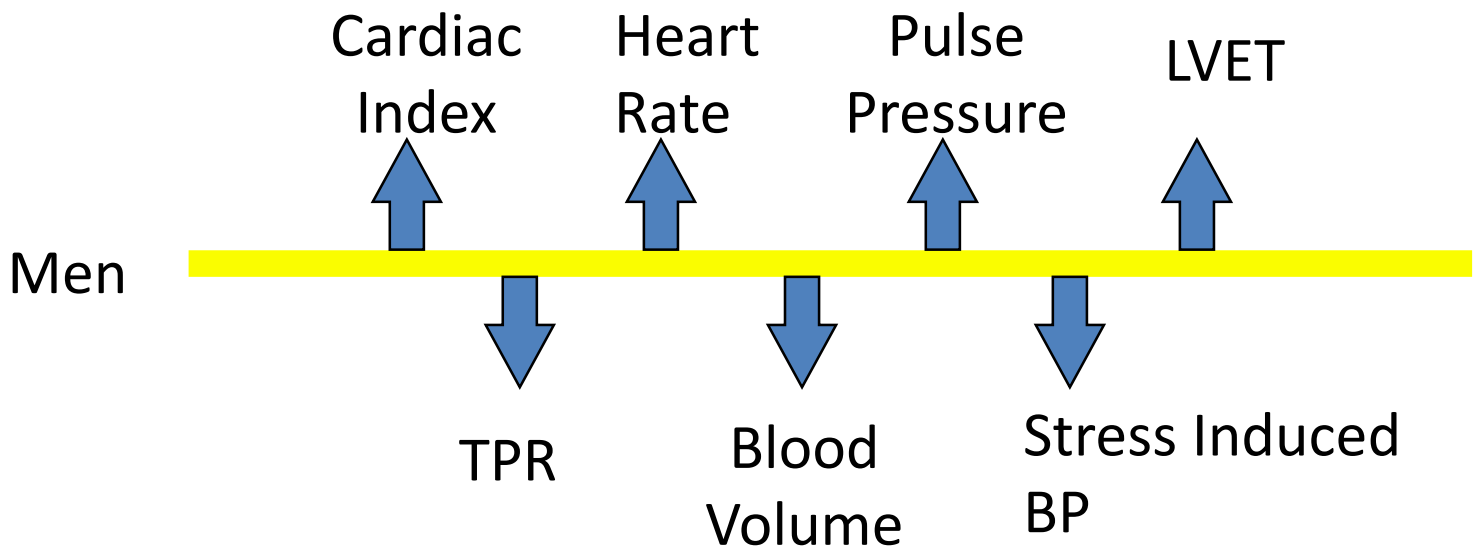


14.6% vs 10.3%, *p*,0.001

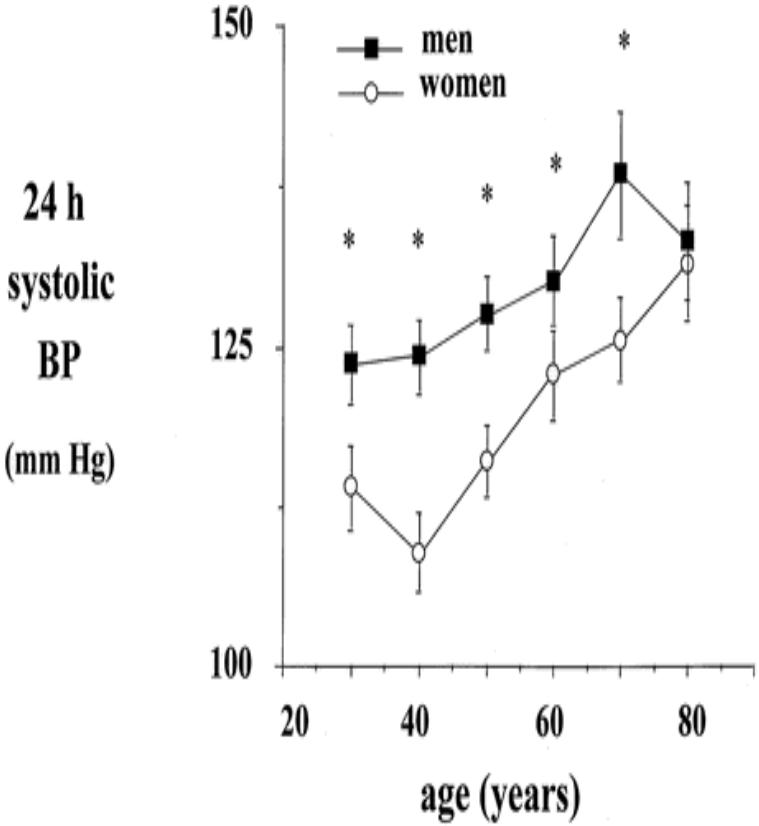
GENESIS PRAXY. Pelletier R et al. CMAJ. 2014;186(7):497–504. *Canto JG et al. JAMA*. 2012;307(8):813–822

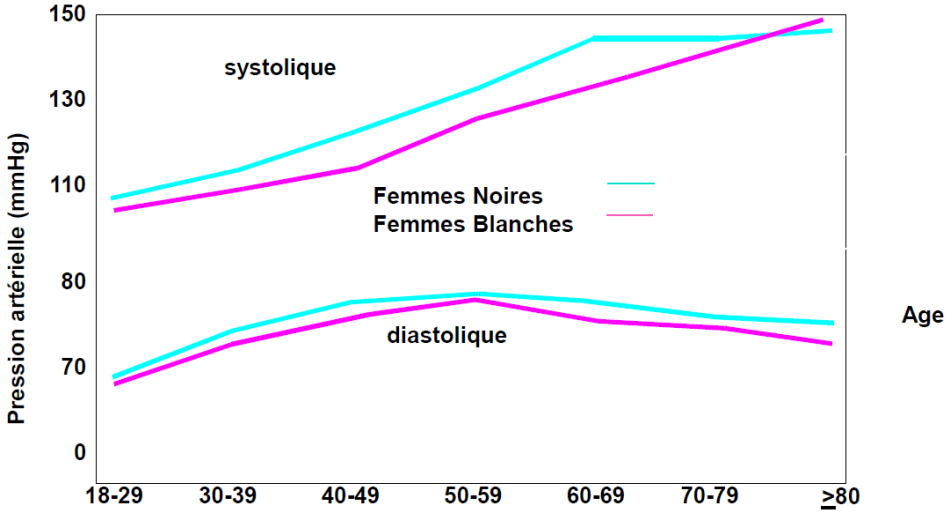
Pathophysiologie, qqs différences

- Le cœur des femmes est plus petit que celui des hommes, leurs vaisseaux coronaires sont plus fins. L'arbre artériel est plus court
- Les femmes ne réagissent pas aux médicaments comme des hommes «de petit format»: davantage effets secondaires, troubles électrolytiques, intolérances.
- Jusqu'à la ménopause, les hormones sexuelles féminines semblent protéger contre l'athérosclérose.



La pression artérielle augmente après la ménopause

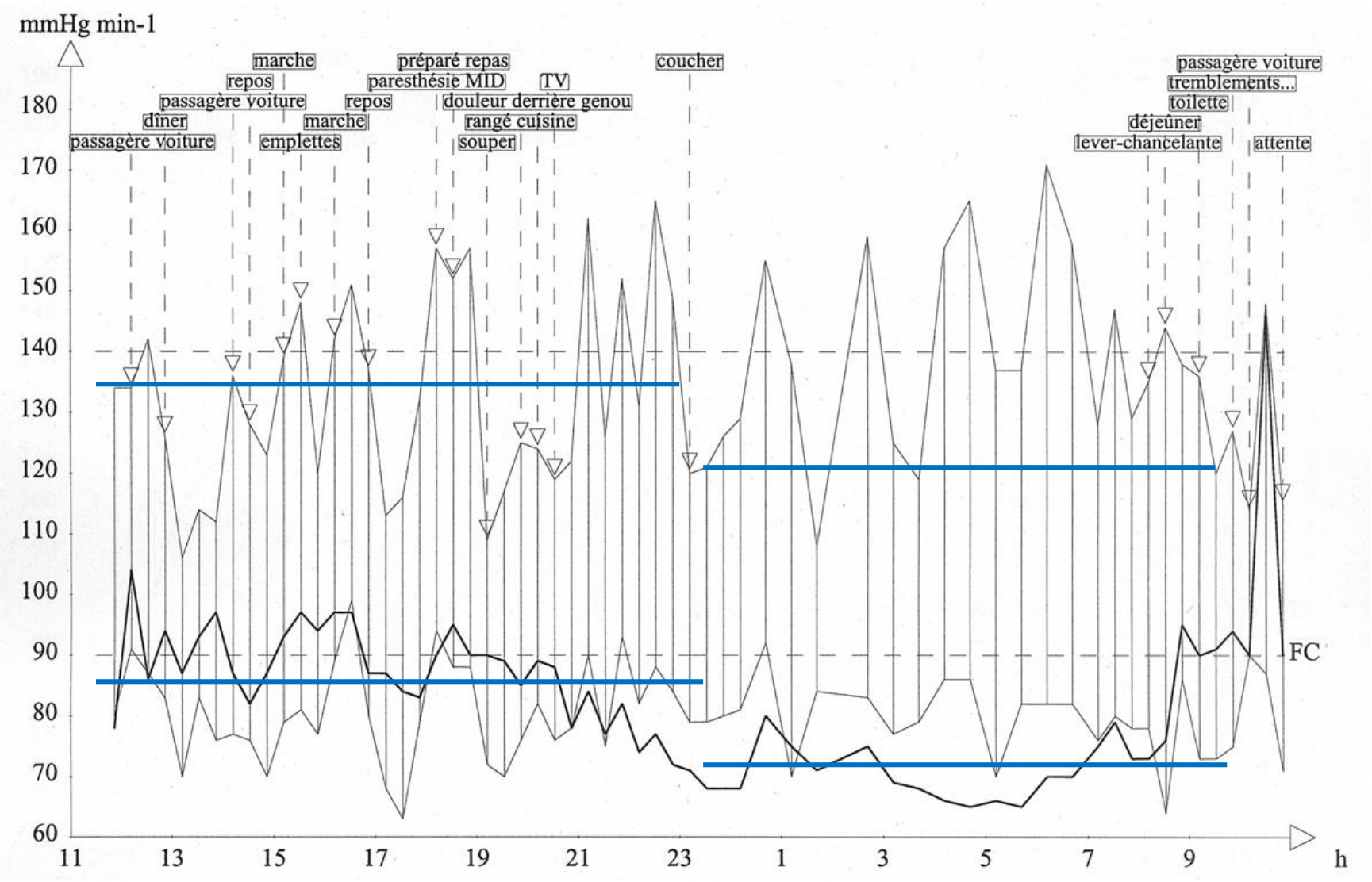




Phénotypes de pression artérielle différents chez la femme

- Labilité tensionnellesur 24h, intra-visite, inter-visites
- Effet blouse blanche
- Plus d’effet de l’anxiété
- Plus de troubles électrolytiques (hyponatrémie)
- Plus d’intolérances médicamenteuses (ne supporte rien, malaises peu définis..))

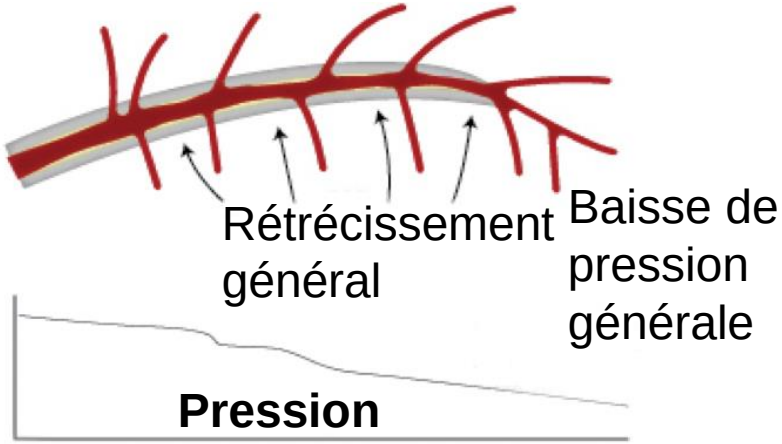
Le profil de Marcelle..



Pathophysiologie de l'infarctus chez la femme

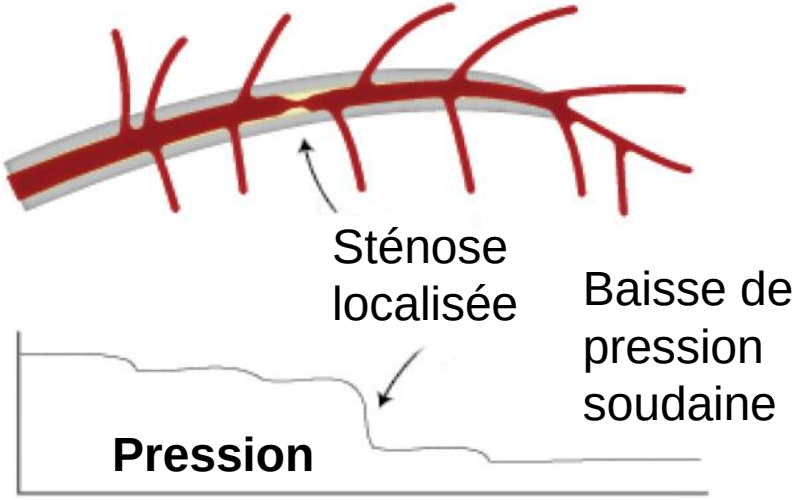
Femme (jeune)

- Athérosclérose diffuse, érosion plaque
- Dysfonction microvasculaire
- Vasospasme (épicarde)
- Dissection spontanée (post-partum, fibrodysplasie)
- Cardiomyopathie de stress



Hommes (femmes âgées)

- Athérosclérose occlusive
- Rupture plaque



Chez 1/8 femme, on ne retrouve pas de cause.. MINOCA (Myocardial infarction with normal coronary arteries)

Spatz ES et al, Circulation. 2015;132(18):1710–1718.

Les femmes comparé aux hommes:

- Bénéficient moins souvent de reperfusions, fibrinolyse, angioplastie pour STEMI (51% vs 66% : 23’490 ACS dont 35% femmes)
- Taux de mortalité plus élevés (STEMI 20% risque décès vs hommes (OR 1.19, 95% CI =1.06–1.33)
- Plus souvent pas traitées du tout (9% vs 4%)
- Score de santé inférieur avant l’événement et pendant le suivi
- Retournent moins souvent travailler
- Plus de barrières financières pour recevoir traitements (22% vs 17%)
- Reçoivent moins souvent traitement fondés sur les preuves (statines etc)
- Continue de fumer 2X plus que les hommes un an après événement

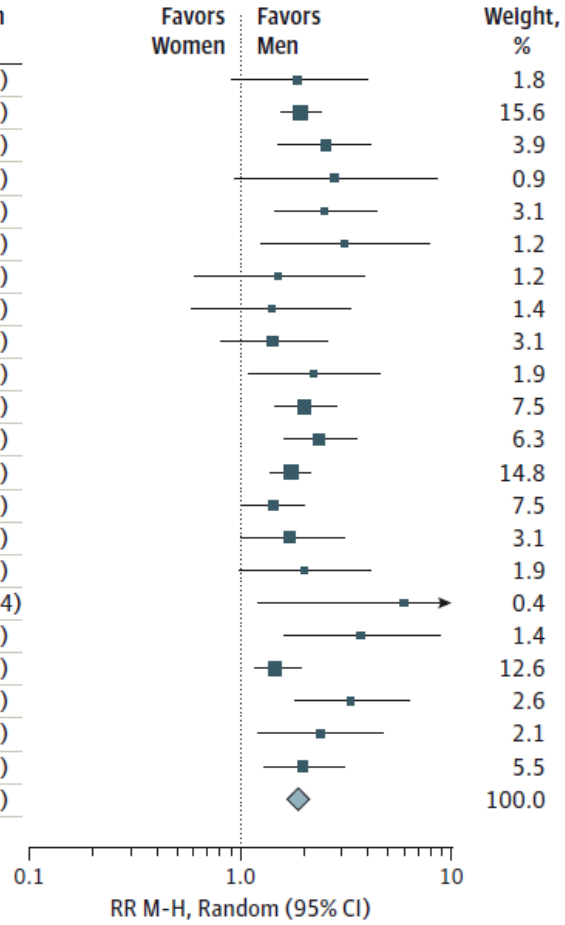
Bucholz EM et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6(7):610–622. D’Onofrio G et al. Circulation. 2015;131(15):1324–1332. Dreyer RP et al. *Circulation*. 2017;135(6):521–531. Beckmann AL et al. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e003923.

Taux de mortalité intra-hospitalière après un NSTEMI

A

Source	Women No. of Events	Women Total, No.	Men No. of Events	Men Total, No.	RR M-H, Random (95% CI)	Weight, %
Anupkumar et al,[5] 2013	9	92	25	484	1.89 (0.91-3.92)	1.8
Berger and Brown,[6] 2006	175	2619	217	6396	1.97 (1.62-2.39)	15.6
Birkemeyer et al,[7] 2013	28	276	33	828	2.55 (1.57-4.13)	3.9
Da Silva et al,[8] 2011	7	125	6	303	2.83 (0.97-8.25)	0.9
De Luca et al,[9] 2004	21	353	28	1195	2.54 (1.46-4.41)	3.1
Eitel et al,[10] 2012	10	96	8	239	3.11 (1.27-7.65)	1.2
Feliciano et al,[11] 2005	7	72	11	173	1.53 (0.62-3.79)	1.2
Ferrante et al,[12] 2011	8	138	14	343	1.42 (0.61-3.31)	1.4
Ferrante et al,[13] 2012	17	179	37	565	1.45 (0.84-2.51)	3.1
Ge et al,[14] 2009	70	550	8	142	2.26 (1.11-4.59)	1.9
Hannan et al,[15] 2000	62	686	71	1605	2.04 (1.47-2.84)	7.5
Hurtado-Martinez et al,[16] 2006	40	183	59	655	2.43 (1.68-3.50)	6.3
Jackson et al,[17] 2011	153	2544	212	6167	1.75 (1.43-2.14)	14.8
Kosuge et al,[18] 2006	51	790	98	2191	1.44 (1.04-2.00)	7.5
Kunadian et al,[19] 2013	21	844	29	2020	1.73 (0.99-3.02)	3.1
Liu and Weimin,[20] 2013	11	123	20	455	2.03 (1.00-4.13)	1.9
Peixoto et al,[21] 2006	6	66	2	133	6.05 (1.25-29.14)	0.4
Srimahachota et al,[22] 2004	12	52	8	131	3.78 (1.64-8.71)	1.4
Toyota et al,[23] 2013	104	1197	185	3182	1.49 (1.19-1.88)	12.6
Vakili et al,[24] 2001	25	317	17	727	3.37 (1.85-6.16)	2.6
Zanchi et al,[25] 2009	14	124	17	364	2.42 (1.23-4.76)	2.1
Zhang et al,[26] 2010	36	468	60	1574	2.02 (1.35-3.01)	5.5
Total	887	11894	1165	29872	1.93 (1.75-2.14)	100.0

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.01$; $\chi^2_{21} = 24.38$, ($P = .27$); $I^2 = 14\%$
Test for overall effect: $Z = 12.74$ ($P < .001$)



Pancholy et al. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1822-1830. doi:10.1001

Infarctus du myocarde chez la femme

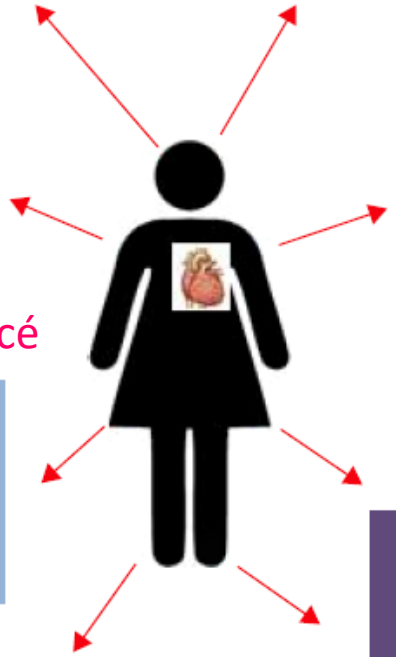
Incidence
- Incidence of AMI is increasing in young women
- Incidence is rising among minorities

Post-AMI follow-up
Secondary prevention for decreasing recurrence

Biais d' évaluation

Risk factors
- Traditional
- Non-traditional
- Gender rather than sex
- Adverse pregnancy outcomes

Plus de co-morbidités âge plus avancé



Outcomes
- Women have worse short- and long-term outcomes than men attributed to greater baseline comorbidities
- Women without chest pain at presentation have worse outcomes than men with chest pain

Symptoms
- Women and men have many common symptoms
- Referring to women with "atypical chest pain" results in delayed diagnosis, undertreatment and worse outcomes

Présentation atypique et retardée

Diagnosis
- Atherosclerotic or non-atherosclerotic causes
- Non-obstructive disease may be due to vasospasm, microvascular dysfunction, SCAD, or Takotsubo syndrome, requiring careful evaluation and follow-up
- Judicious use of intravascular imaging is needed

Biais biologique

Access to care
- Women have greater pre-hospital delays
- Women have lower referral to angiography, PCI, and are less often treated with evidence-based treatments

Biais de traitement

Khamis et al, Heart 2016;102:1142

Les troubles hypertensifs de la grossesse sont associés à un risque cardiovasculaire et rénal augmenté

- Prééclampsie (précocité, nombre, atteinte d'organe)
- Retard de croissance intra-utérin, enfants petits pour âge gestationnel (demander poids des enfants)
- Hypertension gestationnelle (même transitoire)
- Doivent être pris en compte lorsque l'on établit le risque CV d'une femme plus tard dans la vie
- **Recommandations internationales**: femmes ayant souffert d'un trouble hypertensif de la grossesse doivent bénéficier d'une évaluation post-partum et prise en charge des FRCV, mais sans précision sur le moment et les moyens.
- Majorité des études ciblent l'ante-partum, peu d'études concernent l'hypertension du post-partum, car on pense habituellement que les anomalies disparaissent après l'accouchement.

Mosca et al, Circulation. 2011;123:1243

La pré-éclampsie n'est pas juste une maladie de la grossesse qui disparaît après l'accouchement

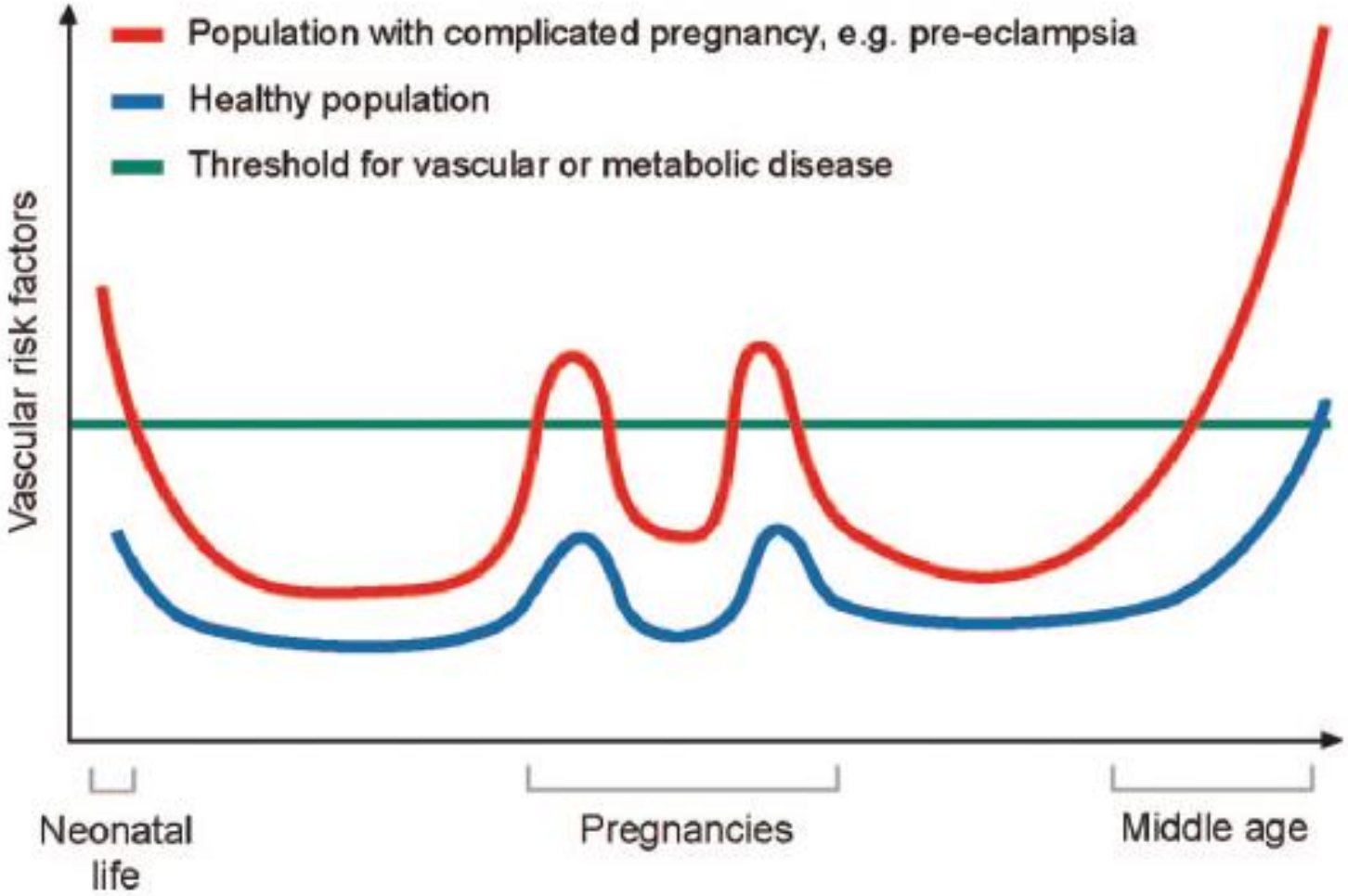
1. Placentation anormale
2. Syndrome maternel aigu

Modèle 2 étapes

Modèle en 3 étapes

1. Placentation anormale
2. Syndrome maternel aigu
3. **Dysfonctions métaboliques et endothéliales au long terme.**

La grossesse, un « stress test »



Satar N et al, BMJ 2002;325:157

Hauteur du risque cardiovasculaire associé à une pré-éclampsie

Etudes:	Cardiopathie ischémique	AVC
Wu, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017 n=6.4 mios, 39 ans suivi	HR 4.19 (95% CI, 2.09–8.38)	HR 1.81 (95% CI, 1.29–2.55)
Männistö Circulation 2013 n=12 055	HR 3.00 (95% CI, 1.98–4.55)	HR 1.59 (95% CI, 1.24–2.04)
Mc Donald Am Heart J 2008 n=2 375 751	HR 2.47 (95% CI 1.22-5.01)	HR 2.03 (95% CI, 1.54-2.67)
CHAMPS Lancet 2005 n=75'380	HR 2.6 (95% CI 2.3-2.9)	HR 2.5 (95% CI, 1.9-3.3)
Bellamy BMJ 2007	HR 2.2 (95% CI 1.9-2.5)	HR 1.81 (95% CI 1.4- 2.3)
Lykke Hypertension 2009 n=782 287	HR 1.75 (95% CI 1.46–2.11)	HR 6.0 (95% CI 5.45–6.77)
Lin Am J Cardio 2011 n= 1'132'064	HR 13.0 (95% CI 4.6–6.3)	HR 14.5 (95% CI 1.3–16.1)

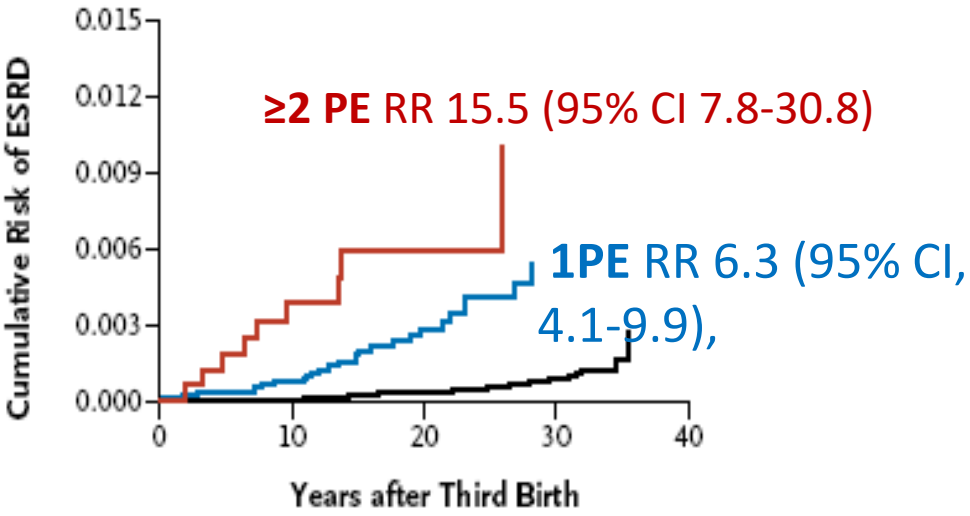
Bcp d'études, large échantillon, suivi long terme < 40 ans. Une histoire de PE double à quadruple le risque de mourir d'une cardiopathie ischémique ou un AVC dans les 15 ans.

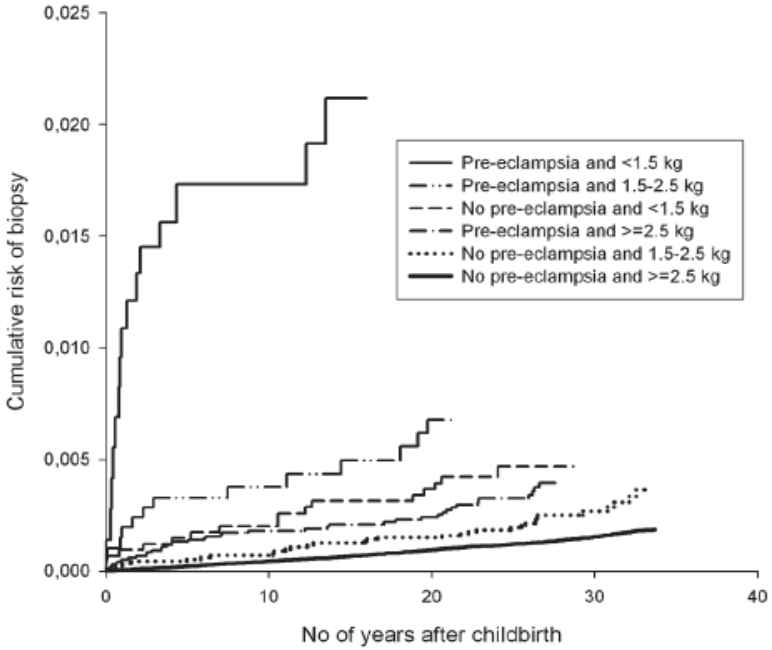
HR corrigés pour tabac, âge, poids , diabète.

La pré-éclampsie augmente le risque d'atteinte rénale de 2 à 14 fois et d'insuffisance rénale terminale

"Dose-response" effect depending of the number of preeclampsia

- PE + small for gestational age infant or prematurity ↑ risk to have a renal biopsy

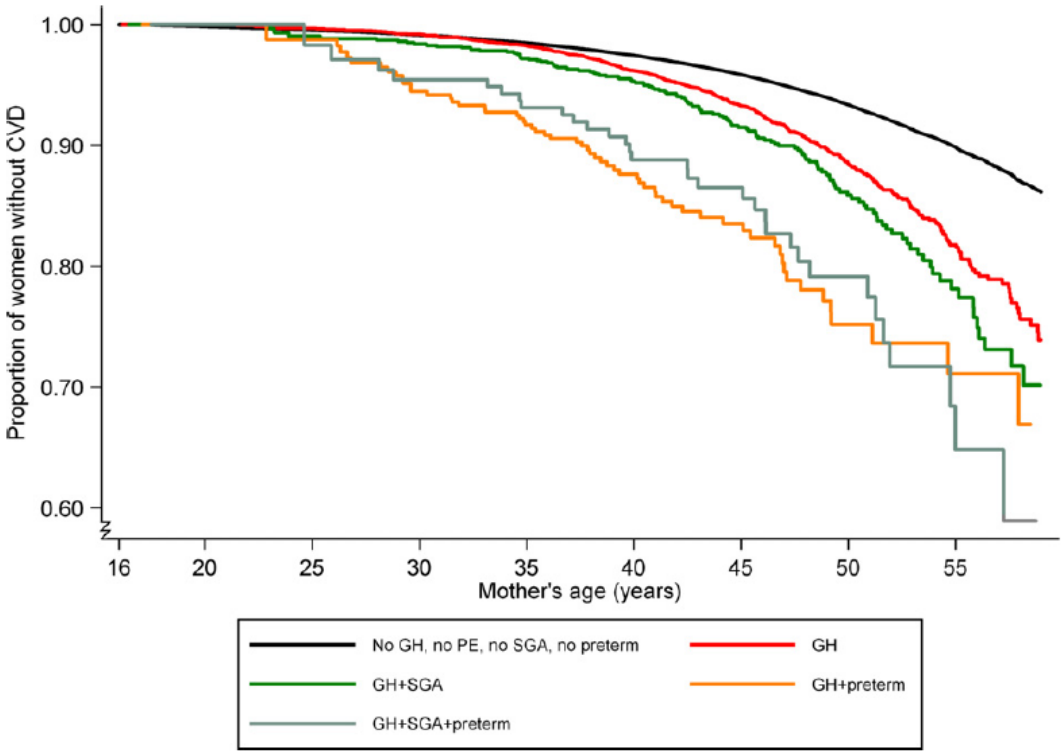




Vikse BE *et al. JASN 2006 et* N Engl J Med, 2008. 359(8): 800.

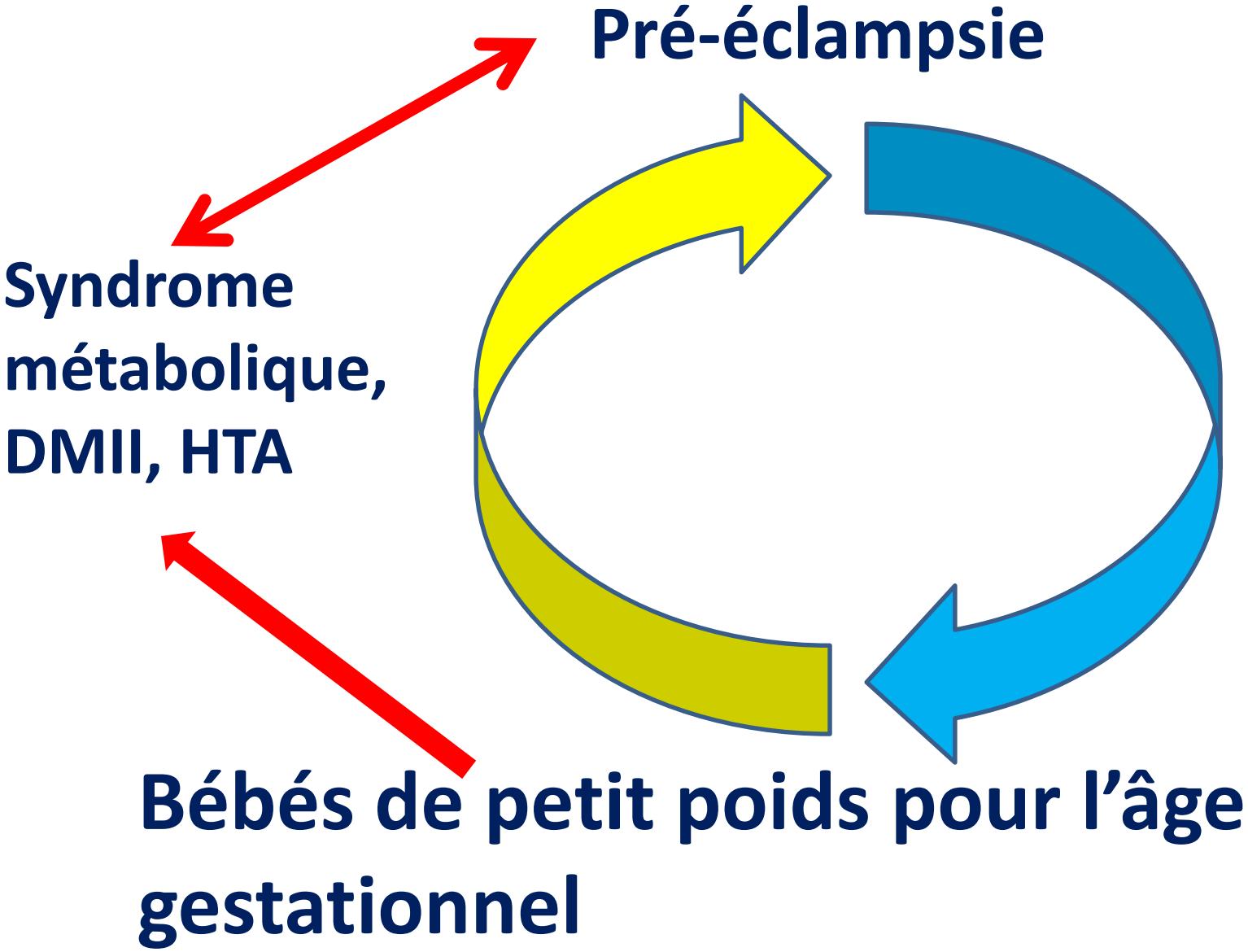
L'HTA gestationnelle n'est pas bénigne

- Registre Norvège
- n=617'589, suivi 14.3 ans
- HR mal. CV 1.8 (95% IC 1.7-2.0) vs. grossesses normotensives
- Si HTA gest + prématurité ou bb petit pour âge gest HR 2.6 (95% IC 2.3–3.0)
- Le risque mal.CV après GH ou PE semble être identique
- Mais GH récurrentes ont un risque plus bas que PE récurrentes lorsque le désordre survient sans SGA/prématurité (HR, 0.5; 95% CI, 0.4–0.8)

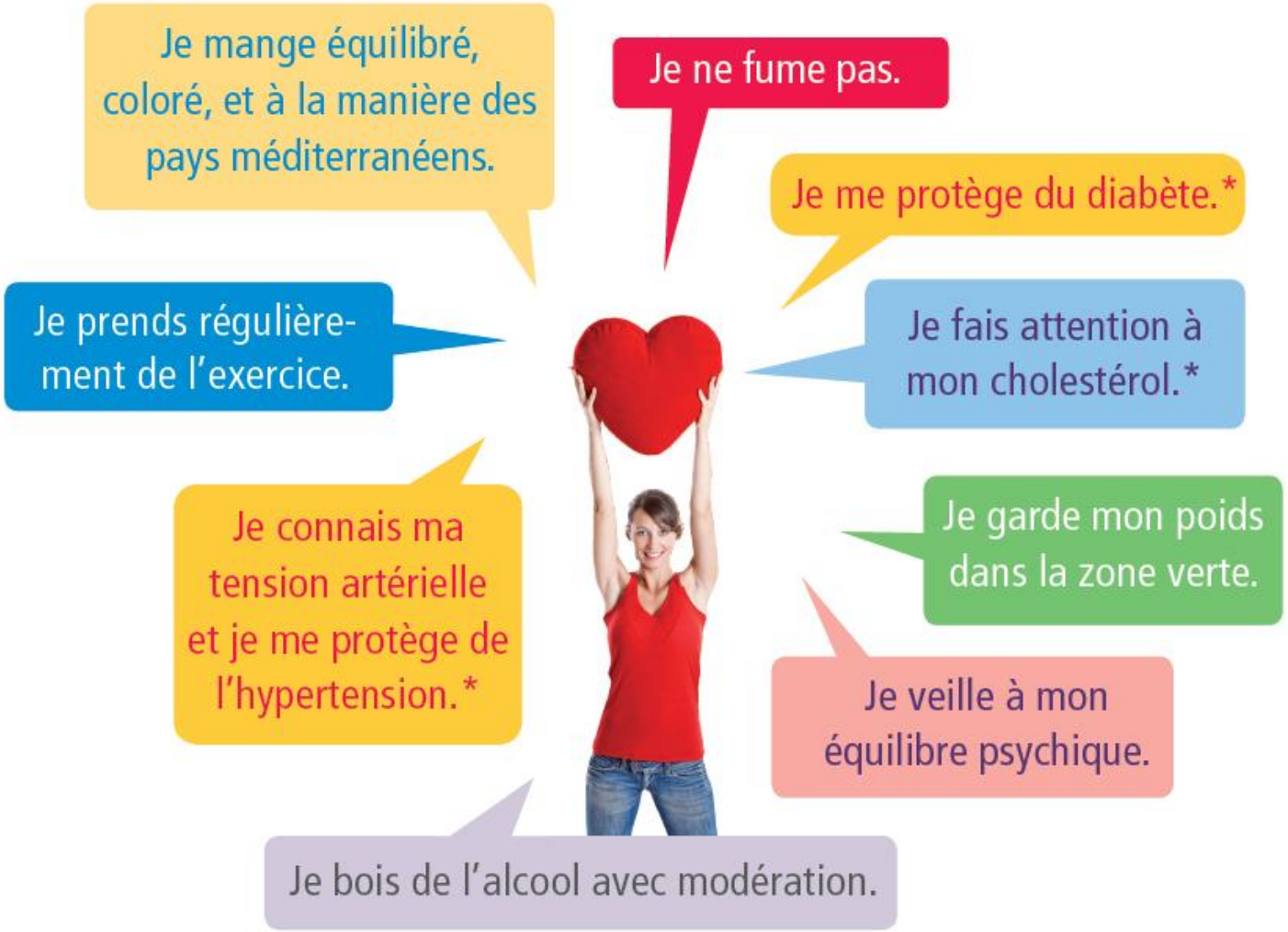


Riise et al. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008337. DOI: 10.1161

CERCLE VICIEUX

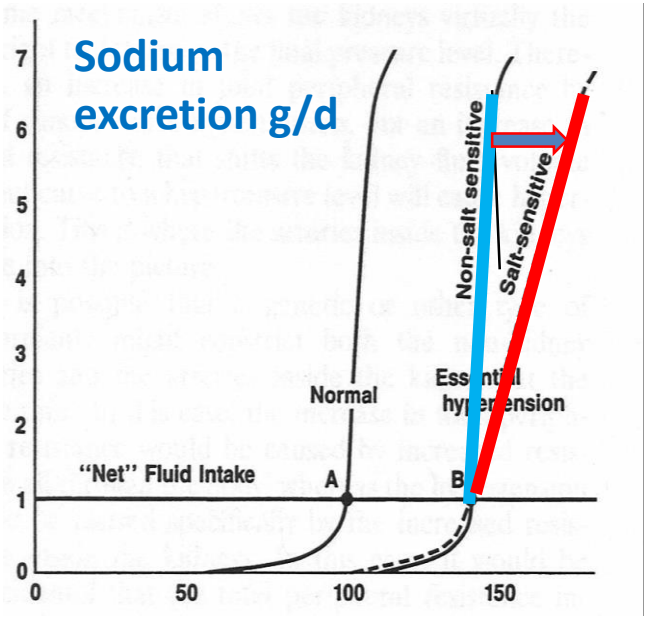


Prévention: programme en neuf points



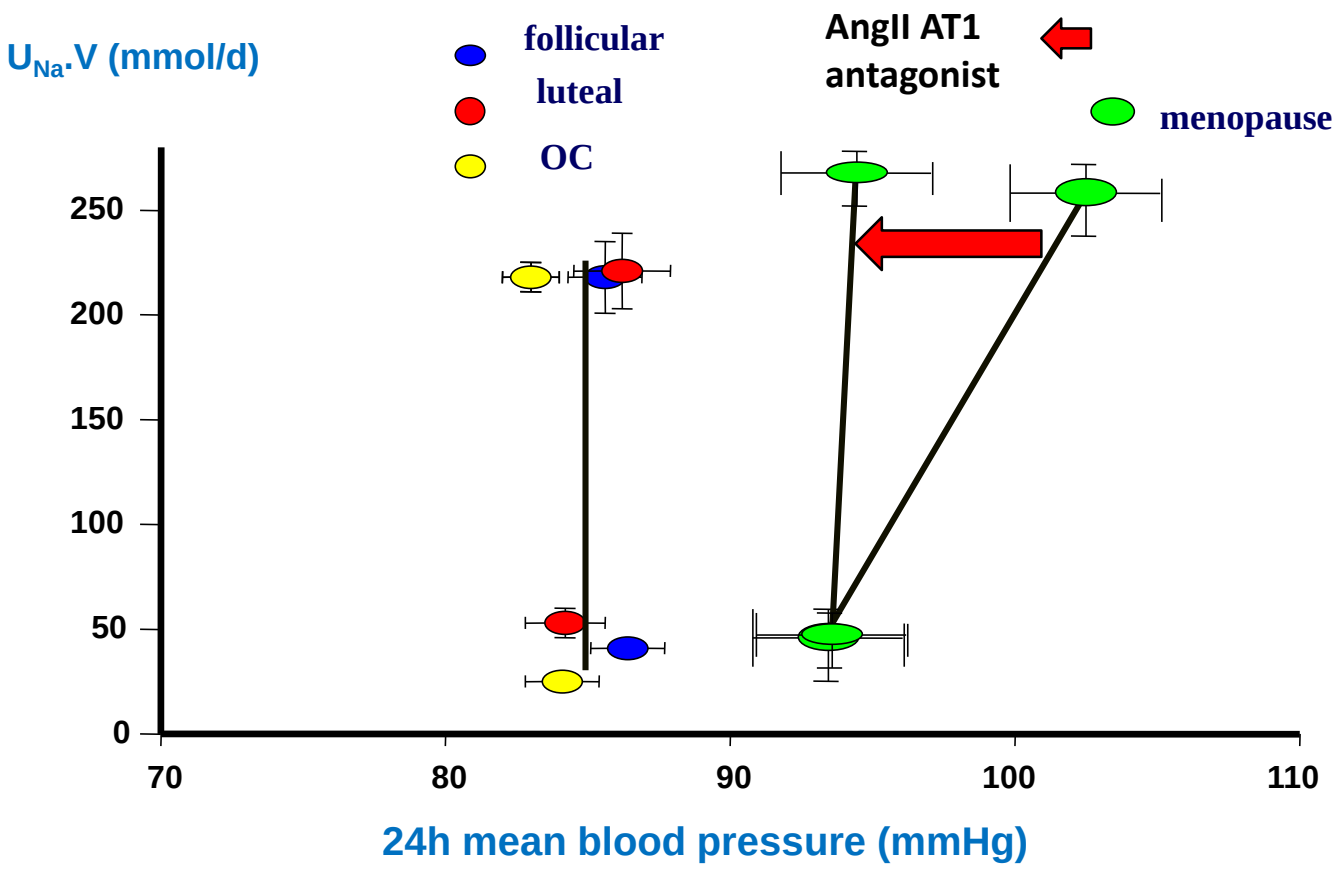
Sensibilité au sodium de la PA

- Sensibilité au sodium: facteur de risque cardio-vasculaire indépendant de l'HTA
- *Définition*: ↑ 5%-10% PA clinique ou ≥ 4 mmHg en MAPA, sous régime hypersodé.
- ~ 50% population
- Dysfonction rénale: ne parvient pas à excréter le sel, ni entraîner une vasodilatation
- Associé à un émoussement de la PA nocturne (natriurèse de pression)



Pressure/Natriuresis Curve (Guyton)

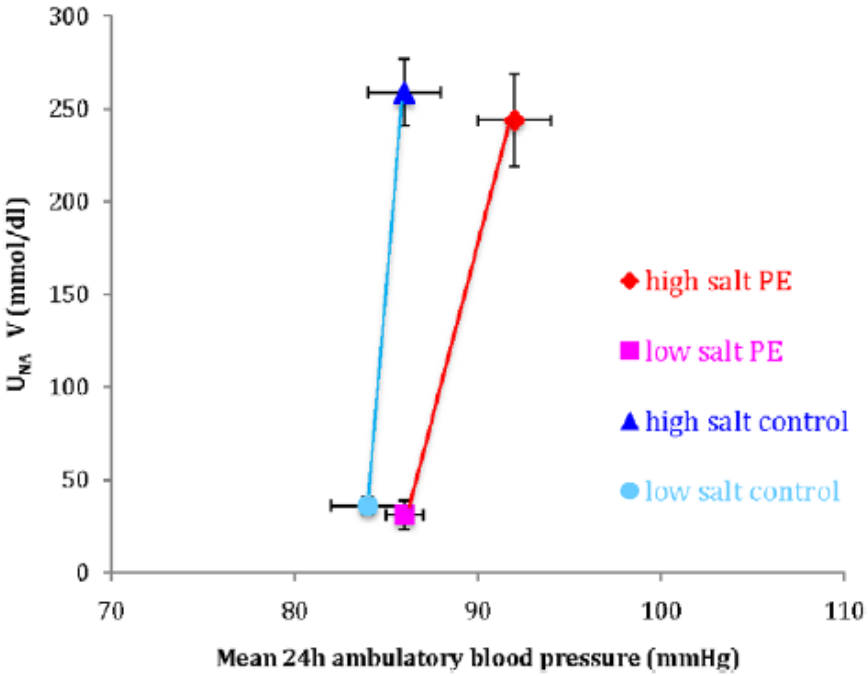
Effets des hormones féminines exogènes et endogènes sur la courbe de pression/natriurèse



Pechère-Bertschi A *et al.* Clin Science, 2000. 98(6): 697. Pechère-Bertschi A *et al*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007,16(1):16.. Pechère-Bertschi A *et al.* Am J Hypertens, 2004, 17(10): p. 994

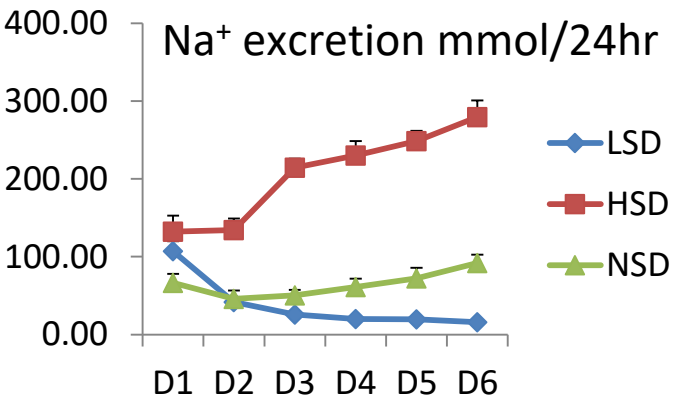
Courbe pression natriurèse chez femmes non ménopausées 10 ans après une PE sévère

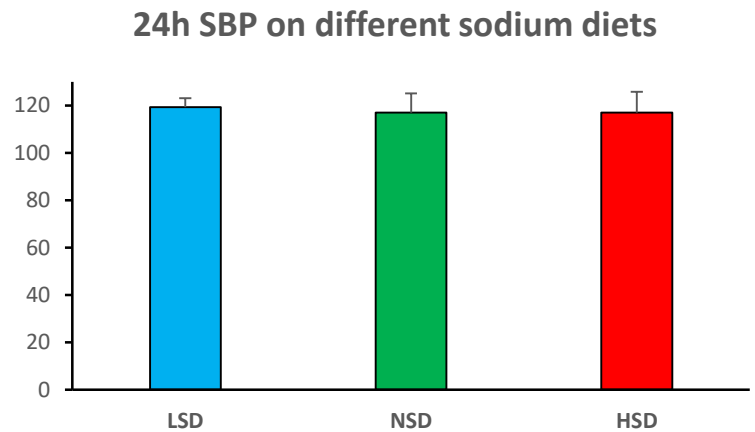
- Cas: PE sévère 10 ans après accouchement
- Contrôles: femmes en BS matchées sans troubles HTA grossesse
- Randomisation: LS diet (40mmol Na/24h) et HS diet (250 mmol/24h) 1 sem.
- 24h MAPA
- Phénotype CV à risque

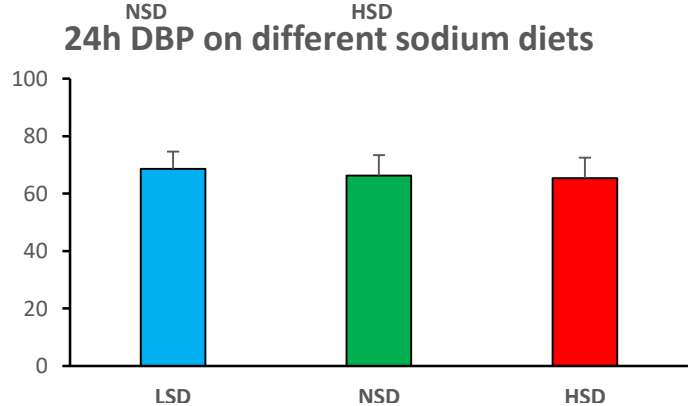


Martillotti G, Burnier M, Pechère-Bertschi A. Hypertension. 2013;62:802-

Salt-resistant type of ambulatory BP in young boys







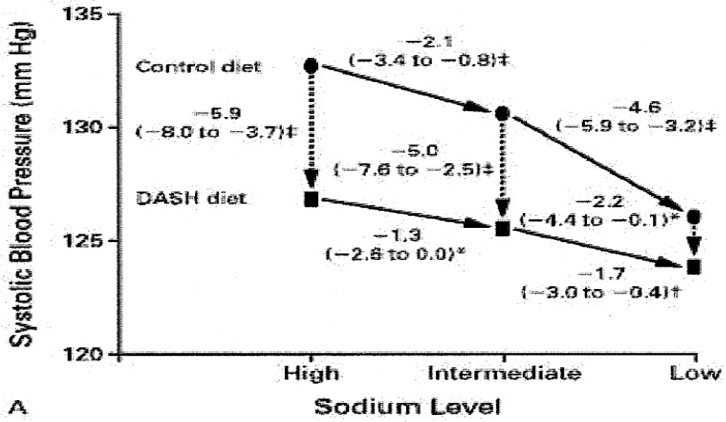
Daytime and nighttime 24h ambulatory blood pressure is not influenced by dietary sodium intake (salt resistant phenotype) in young boys

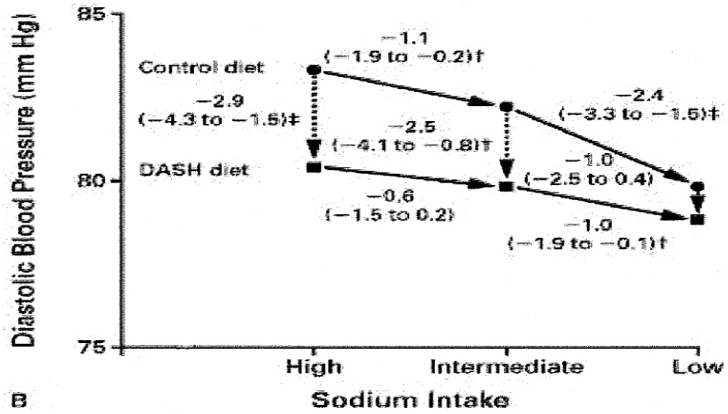
Pechère-Bertschi, Féraille, unpublished data

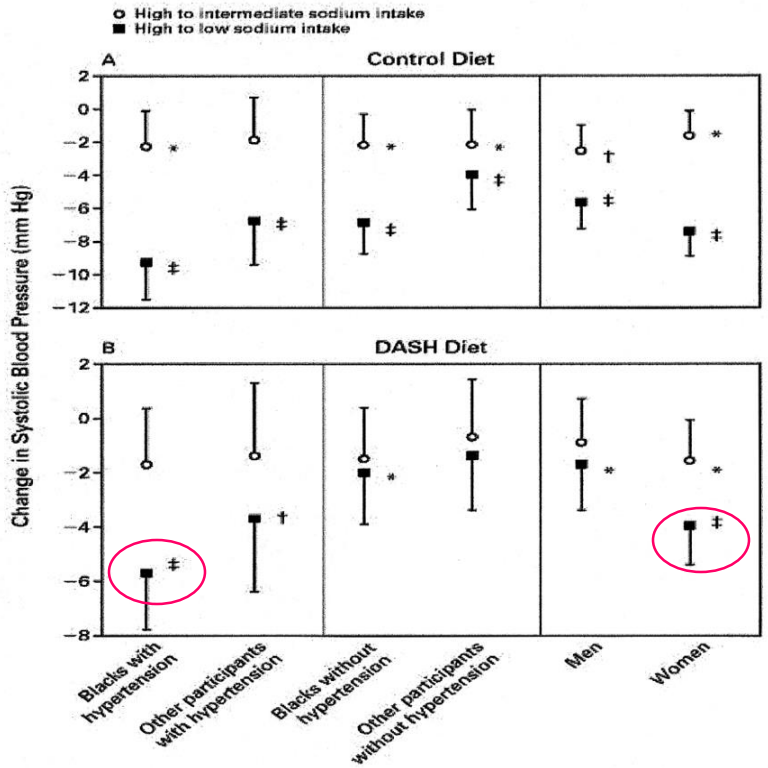
Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet

- - 8,9 /- 4,5

hyposodé (50mmol) +







- Effets d ’autant plus marqués que:
- HTA
- Noirs
- Femmes

NEJM 2001,344:3

Solutions ?

- Fix the number of women !!!!
- Mentorat, flexibilité, télétravail
- Eliminer biais de genres dans les procédures d'engagement
- Requêtes formulées par les hommes mieux évaluées (même si il y a des femmes dans le comité!!)
- Si on masque le genre dans les requêtes, les femmes reçoivent davantage de subsides !!
- "leaky" pipeline pour femmes dans la médecine académique, "glass ceiling" ou "sticky floor."

Acad Med. 2016;91:1080–1088, JAMA. 1995;273:1022–1025.

Égalité des chances en médecine académique… pas de progrès

- Programme fédéral pour l'égalité des chances entre femmes et hommes (PFEC)
- Atteindre fin 2016: 25% professeures
- Genève: passé de 6% à 12% professeures, alors que le taux d’étudiantes en médecine obtenant diplôme > 65%...

Résultats: association entre sexe du médecin et taux de mortalité à 30 jours

	Nb hosp (nb méd)	Outcomes % (95%IC) Mortalité 30j		Différence de risque ajusté % (95%IC)	P =	NNT *
		Femmes médecins	Hommes médecins			
Modèle 1	1 583 028 (57 896)	10.8 (10.71 à 10.93)	11.5 (11.42 à 11.56)	–0.67 (–0.80 à –0.54)	<.001	149
Modèle 2	1 583 024 (57 896)	10.9 (10.81 à11.01)	11.5 (11.40 à 11.52)	–0.55 (–0.67 à –0.42)	<.001	182
Modèle 3	1 283 621 (46 201)	11.0 (10.95 à 11.19)	11.5 (11.43 à 11.56)	–0.43 (–0.57 à –0.28)	<.001	233

Modèle 1: ajusté caractéristiques patients
Modèle 2: modèle 1 + ajusté effets et indicateurs hôpitaux
Modèle 3: Modèle 2 + ajusté caractéristiques médecins

NNT* nombre de pats à traiter par femme vs homme pour prévenir un décès

Différences de pratique médicale entre les femmes et les hommes médecins.

- Les femmes médecins:
  - appliquent plus souvent les recommandations et la médecine fondée sur les preuves *(Eur J Heart Fail. 2009;11(3):299; J Intern Med 2008;264(4):340; Diabetes Care 2005; 28(7):1594)*
  - Font davantage de prévention *(CMAJ. 2013;185(8):649; NEJM 1993,329(7),478)*
  - Accordent plus d'importance à la communication avec le patient, et aux aspects psychosociaux des patients *(JAMA. 2002;288(6):756)*
  - Réalisent de meilleurs examens cliniques, repèrent mieux les symptômes non verbaux *(BMJ 2002;324(7343):952)*
  - Patients moins souvent aux urgences (*Med Care*. 2016;54(3))

Si vraiment les femmes étaient “meilleures” quant aux outcomes des patients ?

- Quelques disparités…
  - Jena *et al*. Femmes médecins professeures (11.9%) (*JAMA. 2015;314(11):1149*)
  - Serge *et al*. Fonds de recherche de démarrage, pour lancer une carrière sont 68% plus élevés pour les chercheurs hommes versus les femmes ($980 000 vs $585 000) (*JAMA. 2015;314(11):1175).*
  - Blumenthal *et al.* : Salaires des femmes médecins académiques sont 8% plus bas ($19 879) que ceux de leurs collègues hommes. (*JAMA Intern Med. 2016;176(9):1294)*
  - Femmes médecins moins l’occasion de publier, de produire de la connaissance et des brevets, place moindre dans l’autorship des articles, promotions lentes et retardées *(Am J Med 2015 Jun;128(6):659. Acad Med. 2016 August ; 91(8): 1068 et 1136. Science 2006 Aug 4; 313(5787):665)*

Merci de votre attention !